



## Anti-Mülleriane Hormone in Men and its Importance at Clinical Applications

### Erkeklerde Anti-Müllerian Hormonu ve Kliniksel Uygulamalarda Önemi

Erkeklerde Anti-Müllerian Hormonu / Anti-Mülleriane Hormone in Men

Turan Akdag  
Biyokimya Ana Bilim Dalı, Meram Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya , Türkiye

#### Özet

Günümüzde fetal gonad gelişiminin intrauterin dönem boyunca birçok faktör tarafından etkilendiği bilinmektedir. Erkek embriyolarda, cinsiyet farklılaşması üç hormon tarafından sağlanmaktadır. Bunlar; anti-müllerian hormonu (AMH), testosteron ve insülin-like 3'tür. AMH üretiminin az veya hiç olmaması infertilite veya ürolojik bozukluklara neden olabilir. Son zamanlarda AMH pediatrik ve ürolojik vakaların erken tespitinde belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Teknolojik gelişmeyle beraber AMH gen/reseptör mutasyonlarının tanımlanması ve AMH reseptörlerinin vücudun farklı bölgelerinde belirlenmesi gibi nedenlerden dolayı kliniksel değerlendirmelerde öneminin daha da artacağı söylenebilir.

#### Anahtar Kelimeler

Ürolojik Bozukluklar; Anti-Müllerian Hormon Reseptörü; AMH; İnfertilite

#### Abstract

Today, it is well known that development of fetal gonads in intrauterine period can be affected by many factors. Male fetus sexual differentiation were provided from three hormone; anti-mülleriane hormone (AMH), testosterone and insülin-like 3. Less or any production of AMH can cause to infertility or urological dysfunctions. Nowadays AMH has been used a marker in the early diagnosis of some diseases such as pediatric and urological defect. The importance of clinical evaluation of AMH will be increase as a result of ongoing technologic improvement such as identification of AMH gene/receptor mutation and determination of AMH receptors in different parts of the body.

#### Keywords

Urological Defects; Anti-Müllerian Hormone Receptor; AMH, Infertility

DOI: 10.4328/JCAM.820 Received:30.09.2011 Accepted: 22.11.2011 Printed: 01.03.2013 J Clin Anal Med 2013;4(2): 161-3  
Corresponding Author: Turan Akdag, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Meram Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, 42080 Konya, Türkiye.  
GSM: +905056597350 E-Mail: turanakdag570@gmail.com

## Giriş

Alman fizyolog Johannes MÜLLER 1830 yılında paramezonefrik kanal diye de adlandırılan müllerian kanalı tanımlayarak embriyonal farklılaşmada rol alan yapıların keşfedilmesine öncülük etmiştir. Bir maddenin müllerian kanalı regresyona uğrattığını öne süren Lillie' den sonra Jost (1953), tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmalar sonucu erkek embriyolarda müllerian kanalın regresyonu için testosterondan farklı bir üretimin olduğunu keşfetmiştir [1]. Günümüzde yapılan çalışmalar ise erkek gonadların intrauterin dönemde hormonal, genetik ve çevresel faktörler tarafından etkilendiğini ve testosteron, AMH gibi hormonların bu süreçte kritik rol oynadığını ortaya koymaktadır [2].

### Embriyolarda erkek cinsiyet farklılaşması ve AMH' nin rolü

Memelilerde fenotipik gelişim boyunca en hayati dönem, müllerian ve wolffian kanallarından seksüel dimorfik üreme sisteminin oluşum evresidir. Mevcut çalışmalara göre erkek embriyolarda, cinsiyet farklılaşması üç hormon tarafından sağlanmaktadır. Bunlar; AMH, testosteron ve insülin-like 3'tür [3]. İnsülin-like 3, transabdominal testiküler inmenin skrotum içine yerleşmesine aracılık ederken AMH müllerian kanalı regrese etmektedir [4]. Testosteron ise eksternal erkek genital yapının oluşumunda etkin rol oynar. Erkek embriyo farklılaşmasında AMH üretiminin olmaması durumunda müllerian kanal gelişir. Androjen eksikliğinde wolffian kanallar dejenerasyona uğrarken [5], insülin-like 3'ün olmaması durumunda da gonadlar abdomende kaldığı ifade edilmektedir [6].

Intrauterin periyotta müllerian kanallar fetal testislerden salgılanan AMH ve testosteronun etkisiyle 8-9. ncü haftalarda apoptozis ve otofagozitozis evresine girmektedir [7]. Serum AMH düzeylerinin belirlenmesine yönelik Baker ve ark. [8] tarafından yapılan bir çalışmada dişi fetus serumunda AMH tespit edilemezken erkek fetuslarda: 19-30 haftalık arası ortalama AMH serum konsantrasyonu  $40 \pm 3.9$  ng/mL, 30-38 haftalık arası ortalama AMH serum konsantrasyonu  $28.4 \pm 6.1$  ng/mL, 2 aylık-2 yaş arası AMH serum konsantrasyonu ise  $43.1 \pm 3.7$  ng/mL olarak ölçülmüştür. Romina ve ark. [9], serum AMH düzeylerinin prepubertal dönemde  $155.76$  ng/ml'ye, 10-19 yaş aralığında ise  $22.25$  ng/ml düzeyine kadar indiğini belirtmişlerdir. Pubertal dönem sonrası serum AMH seviyesi ise  $18.69$  ng/ml' ye kadar düşerek bazal seviyede sabit kaldığı tespit edilmiştir [10]. Müllerian kanal regresyon görevi yanı sıra AMH gonadal fonksiyonların düzenlenmesi, testislerin inmesi, fetal akciğer gelişimi ve tümöral büyümenin baskılanması gibi görevleri de bulunmaktadır [11].

### Sertoli hücre ürünü: AMH

Sertoli hücreleri seminifer tübül içerisinde bulunan uzun silindirik yapıdaki somatik hücreler olup sadece FSH ve leydig parakrin faktörlerinin etkisiyle fetal, neonatal ve prepubertal dönemde çoğalmaktadırlar. Sertoli hücrelerinin birçok fonksiyonu, üzerindeki reseptörleri aracılığı ile FSH ve testosteron tarafından regüle edilmektedir [12].

Yetişkinlik döneminde sertoli hücreleri tübüllerde germ hücre hareketini düzenleme ve fagositik fonksiyonlarının yanı sıra hipotalamus ve ön hipofiz arasında iletişimi sağlayan transferin, seruloplazmin, büyüme faktörü ve inhibin gibi proteinleri salgıladığı da belirlenmiştir [13]. Pubertal evreden önce intersitisyel doku içine doğru, bazal membran yoluyla AMH kan dolaşımına salınırken pubertal evrede ise sertoli hücreleri arası AMH sekresyonu, seminifer tübüllerin lümenine doğru başlamaktadır [14]. Fonksiyonel olarak serum AMH seviyelerinin sertoli hücre sayısına bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir. Sertoli hücrelerinde AMH üretiminin olmaması veya az miktarda salgılanması (gen mutasyonu, AMH reseptör gen defekti, hedef organ yanıtızsızlığı v.s) müllerian kanal türevlerinin gelişiminde bozukluklara neden olmaktadır [15].

### AMH' nin yapısı ve genetiği

Yapılan çalışmalarla AMH'nin aktivin, inhibin B, BMP (bone mor-

fogenetik protein), dekopentaplegik ve Vg-1 gibi farklı faktörleri içeren transforming growth gen ailesinin bir üyesi olduğu ortaya konulmuştur [16]. AMH'nin pürifikasyonu, monoklonal antibody teknolojisi yoluyla elde edilirken çalışmalar sonucu dimerik glikoprotein yapıda ve 140 kDa ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir [17]. İnsan AMH prekürsör proteini 560 aminoasitten oluşurken, C terminalinde 109 a.a.'lık proteolitik kopma noktası ile aktif hale gelmektedir [18]. Geniş prekürsör ve kısa sinyal sekansı homodimer formu oluşturmak üzere preprohormon olarak sentezlenirken sekresyon öncesi olgun hormon, dimerizasyona ve glikozilasyona uğrayarak prohormona dönüşür. Prekürsör formu biyolojik açıdan inaktiftir [19]. Bu süreçte AMH'den bu kısmın ayrılması hormonun aktivite gösterebilmesi için gereklidir. Genetik çalışmalar sonucu AMH'nin 5 ekzona bölünmüş 2.75'lik nisbi kısa gende kodlu ve gen haritasında 19.kromozom 13.2-13.3'te lokalize olduğu belirlenmiştir [20]. Hücrelerarası AMH sinyalizasyonu, reseptör regüleri SMAD'ların fosforilasyonu ile ortaya çıktığı ifade edilmektedir [21]. Çalışmalar sonucu iki tip AMH reseptörü tanımlanmıştır: AMH r-1 ve r-2. Biyokimyasal çalışmalarla tanımlanan AMH r-1'in müllerian kanal regresyonu için gerekmediği, hedef hücre sinyalizasyonunda sinyal reseptörü olarak rol aldığı belirlenmiştir. Müllerian kanal epitelyumuna bitişik mezenşimde lokalize olan AMH r-2'nin ise ligand bağlamadan sorumlu olduğu ifade edilmektedir [22]. AMH biyolojik etkilerini bu reseptör aracılığıyla gösterir ki her iki cinsiyetin gonadlarında ve müllerian kanallarında [23], endometriyumda [24], prostat [25] ve meme bezlerinde [26] tespit edilmiştir. AMH ve AMH reseptör defektlerinde leydig hücre hiperplazia ve testis tümör oluşumuna yatkınlık oluşabileceği ifade edilirken [27], gen veya reseptör anomalisinde persistant müllerian kanal sendromunun (PMKS) meydana geldiği ortaya konmuştur [28]. PMKS'li hastalarda erkek maskülinizasyonu olmasına rağmen müllerian kanal ve türevlerinin tam olarak gözlemlendiği ifade edilmektedir [29].

### AMH' nin kliniksel uygulamalarda yeri

AMH fonksiyonel testiküler dokunun varlığını betimlemeye iyi bir belirteç olmakla birlikte fetal seks teşhisi ve kromozom anomalilerinin belirlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Doğum sonrası testislerin skrotuma inmemesi ve abdomende kalması olarak tanımlanan kriptorşidizmin etyolojisi idiyopatik ve multi faktöriyeldir. Genelde erkek üreme organlarında gelişimsel kusurlar ile birlikte görülür ve sertoli/leydig hücre fonksiyon bozukluklarıyla ilgili olduğu kabul edilmektedir [30]. Palpe edilemeyen gonada sahip prepubertal çocuklarda serum AMH konsantrasyonunun ölçümü testiküler dokunun değerlendirilmesi açısından önemlidir. Prenatal ve prepubertal dönemlerde kriptorşidik çocukların serum testosteron ve AMH seviyeleri normal çocuklara kıyasla düşük bulunurken [31], bilateral kriptorşidik çocukların unilateral kriptorşidik çocuklara göre daha düşük AMH seviyeye sahip oldukları bildirilmektedir [32]. Kriptorşitli hastalara yapılan testis biyopsilerinde normal kontrollere oranla daha az oranda AMH biyoaktivitesi gözlemlenmektedir [33]. Demircan ve ark. [34], kriptorşitli çocuk serum AMH ( $40.04 \pm 4.9$  ng/ml) ile kontrol grup serum AMH düzeylerini ( $53.46 \pm 7.51$  ng/ml) kıyasladıkları çalışmanın sonucunda kriptorşidizmin belirlenmesinde serum AMH ölçümünün önemli bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır. Mevcut bir çalışmada testiküler dokusu olmayan 17 çocuk ile anormal testisli 14 çocuğun serum AMH düzeylerinin oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir [35]. Serum AMH düzeyinde gözlenen bu düşüş testis gelişimiyle bağlantılı olarak değerlendirildiğinde anormal testislerin belirlenmesinde serum AMH düzeylerinin duyarlı bir belirteç olarak kullanılabilirliği söylenebilir.

Spermatik venlerin varisi diye tanımlanan varikoselin AMH ile doğrudan ilişkisi henüz net olarak ortaya konulamamıştır [36]. Yapılan bir çalışmada varikoselli grubun serum AMH seviyesi kontrol grubun AMH seviyesinden yaklaşık olarak iki kat fazla olduğu ileri sürülmüştür [37]. Benzer çalışmalarla uyumluluk gösteren bu çalışmaya göre varikoselin erken teşhisinde ve derecelendirmesinde de serum AMH düzeyinin ölçülmesinin önemli

olduğu öne sürülebilir.

Oligospermik hastaların (referans limitin -15 milyon sperm/mL altında sperm hücre sayısına sahip bireyler) AMH düzeylerine ilişkin yeterince verinin olmadığı göze çarpmaktadır [38]. Baker ve ark. [39], oligospermi tanımlı 3 hastada AMH üretiminin olmadığını bildirmiş olmasına rağmen, yapılan bir çalışmada AMH üretiminin olduğu ve kontrole kıyasla oligospermik hastaların AMH düzeyinde düşüş gözlenmiştir [40]. Serum AMH düzeyine bakılan bir diğer çalışmada konjenital hipogonadotropik hipogonadizmi hastaların serum AMH seviyesinin kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek olduğu vurgulanmaktadır [41]. Fertil bireylerin seminal sıvısında yüksek konsantrasyonda AMH belirlenirken non-obstrüktif azospermik bireylerde AMH'nun olmadığı tespit edilmiştir [42]. Prostat kanser vakalarında AMH tümöral büyümeyi doğrudan serum testosteron seviyesini düşürerek sağladığı önerilmektedir [43]. Prostat kanserli hastalarda AMH tip 2 reseptörünün tespit edilmiş olmasından dolayı prostatla ilgili değerlendirmelerin yapılabilirliği [43], AMH'nin motor nöron canlılığı üzerindeki etkilerinden dolayı motor nöron hastalıkları için önemli bir molekül olup olmadığı [44] son zamanlarda sıkça sorgulanmaktadır.

Siraman ve ark. [45], yetişkin fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada intratestiküler AMH enjeksiyonunun yapılması ile AMH'nin yüksek lokal konsantrasyonlara 4 saatte ulaştığı değeri  $574 \pm 60$  ng/mL olarak bulurken serum testosteron konsantrasyonunun  $0.7 \pm 0.1$  ng/mL'ye düştüğünü gözlemişlerdir. Bu sonuç, fetal dönemde müllerian kanalın gerilemesinde gecikme olması veya gerçekleşmemesi durumunda AMH enjeksiyonunun yararlı olup olmayacağı sorusunu akla getirmektedir.

İnfertiliteye yol açabilecek ürolojik ve pediyatrik bozuklukların önceden belirlenebilmesi ve değerlendirilmesi açısından serum AMH ölçümünün önemli olduğu mevcut bilgiler ışığında söylenebilir. AMH reseptör ifadesi kanser olgularında gözlenen serum AMH seviyesi değişiklikleri nedeniyle de onkolojik değerlendirmelerde rol alabileceği düşünülmektedir.

Parakrin lokal etkili hormon olan AMH'nin, sitotoksik ve kemoterapötik ajanlarla olan ilişkileri üzerine yeni çalışmaların yapılmasıyla konuyla ilgili yeni yaklaşımların oluşabileceği söylenebilir.

#### Kaynaklar

- Josso N, Picard JY, Tran D. The anti-Müllerian hormone. *Recent Prog Horm Res* 1977;33:117-160.
- Hohenstein P, Hastie ND. The many facts of the Wilms' tumour gene WT1. *Hum Mol Genet* 2006;2:196-201.
- Griffin JE, Ojeda SR, editors. *Textbook of Endocrinology*. New York, NY: Oxford University Press; 2004. p.167-185.
- Tosun M, Aktan M, Duman S, Erdoğan E, Taşkapu H. İntrauterin Dönemde Dişi ve Erkek Gonadal Yapıların Gelişimine Etkin Olan Faktörler. *T Klin J Med Sci* 2001;21:253-259.
- Goodman HM. *Basic Medical Endocrinology*. 3rd ed. Oxford, UK: Academic Press; 2003. p. 249-50.
- Serge N, Luis FP. Hormones in male sexual development. *Genes Dev* 2000;14:3075-3086.
- Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-425.
- Baker ML, Metcalfe SA, Hutson JM. Serum levels of Müllerian inhibiting substance in boys from birth to 18 years, as determined by enzyme immuno-assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:11-5.
- Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. Levels AMH throughout puberty. *R J Age Ageing* 2004;33:131-4.
- Akslaede L, Sorensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB et al. Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5357-64.
- Lane AH, Donahoe PK. New insights into Müllerian inhibiting substance and its mechanism of action. *J Endocrinol* 1998;158:1-6.
- Rey R. Endocrine, paracrine and cellular regulation of postnatal anti-Müllerian hormone secretion by Sertoli cells. *Trends Endocrinol Metab* 1998;271-6.
- Al-Attar L, Noel K, Dutertre M, Belleville C, Josso N, Rey R. Hormonal and cellular regulation of Sertoli cell anti-Müllerian hormone production in the postnatal Mouse. *J Clin Invest* 1997;100:1335-43.
- Yen S, Jaffee B, editors. *Reproductive Endocrinology*. 3rd ed. PA, USA: Saunders Elsevier Pres; 1991. p. 32-39.
- Nathalie di C, Corinne B. Anti-Müllerian hormone receptor defect. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:599-610.
- David WB, Andrew SL. Evolution of the transforming growth factor-beta su-

perfamily Prog Growth Factor Res 1994;5:99-118.

- Kumar A, Karla B, Patel A, McDavid L, Roudebush WE. Development of a second generation Anti-Müllerian hormone ( AMH ) ELISA. *J Immunol Methods* 2010;362:51-9.
- Price JM, Donahoe PK, Ito Y, Hendren WH. Programmed cell death in the Müllerian inhibiting duct by Müllerian inhibiting substance. *Am J Anat* 1977;149(3):353-376.
- Machellen LW. Steroid hormone biosynthesis. *Human Biochem* 2006;12:216-219.
- Cohen-Haguenaer O, Picard JY, Mattei F. Mapping of the gene for anti Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet.Cell Genet* 1987;44:2-6.
- Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998;67:753-791.
- Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-425.
- Rey R. Assessment of seminiferous tubule function (anti-Müllerian hormon). *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:399-408.
- Elizabeth JR, David TM, Esther O, Bo RR, and Patricia KD. Endometrial cancer is a receptor-mediated target for Müllerian Inhibiting Substance. *PNAS* 2005;110(2):111-116.
- Goodman HM. *Basic Medical Endocrinology*. 4th ed. Oxford, UK: Academic Press; 2009. p. 251-255.
- Hoshiya Y, Gupta V, Segev DL, Hoshiya M, Carey JL, Sasur LM et al. Müllerian substance induces NFkB signaling in breast and prostate cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:43-49.
- Mishina Y, Rey R, Finegold MJ, Matzuk M, Josso N et al. Genetic analysis of the Müllerian-inhibiting substance signal transduction pathway in mammalian sexual differentiation. *Genes Dev* 1996;10:2577-87.
- Nathalie J, Corinne B, Nathalie di C and Jean-Yves P. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome. *Human Reprod Update* 2005;11(4):351-6.
- Hutson JM, Chow CW. Persistent Müllerian duct syndrome with transverse testicular ectopia. *Pediatr Surg Int* 1987;2:191-4.
- Céline LC, Celina L, Juliette N, Patricia B, Rajendra K, Martin D et al. Follicle Stimulating Hormone Increases Testicular Anti-Müllerian Hormone (AMH) Production through Sertoli Cell Proliferation and a Nonclassical Cyclic Adenosine 5'-Monophosphate-Mediated Activation of the AMH Gene. *Molecular Endocrinol* 2003;17:550-561.
- Szarras-Czapnik M, Gajewska M, Ksiazek J, Janas R, Ginalska-Malinowska M. Anti-Müllerian hormone (AMH) measurements in the assessment of testicular function in prepubertal boys and in sexual differentiation disorders. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2006;12(3):195-9.
- Misra M, MacLaughlin DT. Measurement of Müllerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3598-3602.
- Hutson JM. A biphasic model for the hormonal control of testicular descent. *Lancet* 1985;5:419-21.
- Demircan M, Akinci A. The effects of orchiopexy on serum anti Müllerian hormone levels in unilateral cryptorchid infants. *Pediatr Surg Int* 2006;22:271-3.
- Pierik F, Deddens J. The hypothalamus-pituitary-testis axis in boys during the first six months of life: a comparison of cryptorchidism and hypospadias cases with controls. *Int J Androl* 2009;5:453-61.
- Tanagho EA, McAninch JW, editors. *General Urology* 17th ed. California, USA; Mc Graw Hill Pres; 2009. p. 717-718.
- Trigo RV, Bergadá I, Rey R, Ballerini MG, Bedecarrás P, Bergadá C et al. Altered serum profile of inhibin B, Pro-C and anti-Müllerian hormone in prepubertal and pubertal boys with varicocele. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:758-764.
- Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker GH, Behre HM et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;(3):231-45.
- Baker ML, Metcalfe SA, Hutson JM. Serum levels of Müllerian inhibiting substance in boys from birth to 18 years, as determined by enzyme immuno-assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:11-15.
- El-Halawaty S, Azab H, Said T, Bedaiwy M, Amer M, Kamal M et al. Assessment of male serum anti-Müllerian hormone as a marker of spermatogenesis and ICSI outcome. *Gynecological Endocrinol* 2011;27(6):401-405.
- Jacques Y, Philippe C. Testicular Anti-Müllerian Hormone Secretion Is Stimulated by Recombinant Human FSH in Patients with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):724-728.
- Fenichel P, Rey R, Poggioli S, Donzeau M, Chevallier D, Pointis G. Anti-Müllerian hormone as a seminal marker for spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14:2020-4.
- Segev DL, Hoshiya Y, Hoshiya M, Tran TT, Carey JL, Stephen AE et al. Müllerian Inhibiting Substance regulates NF-kB signaling in the prostate in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:39-244.
- Nathalie L, Séverine L, Richard M, Eric M, Hélène L, Arnaud L. Anti-Müllerian-hormone-dependent regulation of the brain serine-protease inhibitor neuroserpin. *J Cell Sci* 2008;121:3357-65.
- Sriraman V, Niu E, Matias JR, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance inhibits testosterone synthesis in adult rats. *J Androl* 2001;22:750-8.